

Redaktion

M. Birkhäuser, Basel
A.O. Mueck, Tübingen

Prävention der postmenopausalen Osteoporose

Teil 1: Erkennung von Risikopatientinnen und nichthormonelle präventive Maßnahmen

Die vorliegende Übersicht richtet sich insbesondere an gynäkologische Endokrinologen und Menopausespezialisten: Sie sind meist die ersten Ansprechpartner für jüngere postmenopausale Frauen mit hohem Risiko osteoporotischer Frakturen. Die Grundprinzipien der medikamentösen Prävention und Therapie werden in einem zweiten Teil abgehandelt.

Epidemiologie und Kosten der postmenopausalen Osteoporose

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die Osteoporose als systemische Skeletterkrankung, die durch eine reduzierte Knochenmasse und eine Störung der Knochenarchitektur (Knochenintegrität) zu einer verminderten Widerstandsfähigkeit des Knochens führt und letztlich mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht [1, 2].

Die Gesundheit des Skeletts hängt von einer lebenslangen optimalen Balance zwischen genetischer Veranlagung, Ernährung und Faktoren des Lebensstils ab. Die postmenopausale Osteoporose kann durch das Nichterreichen der „peak bone mass“ vor oder durch einen beschleunigten Abbau nach der Menopause bedingt sein. In westlichen Ländern ist sie eine der häufigsten und für unser

Gesundheitssystem teuersten Erkrankungen der älteren Frau [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Europa. Im Jahr 2000 traten 4 Mio. neue Knochenfrakturen auf. Dies entspricht 8 neuen Frakturen/min, oder einer Fraktur pro 8 s [3], 2005 ging man von 3,79 Mio. osteoporotischer Frakturen pro Jahr (0,89 Mio. Hüftfrakturen) und von geschätzten direkten Kosten von 31,7 Mrd. € aus. Die Kosten steigen bis 2050 voraussichtlich auf 76,7 Mrd. € an [5].

Deutschland. Bei einer damaligen Einwohnerzahl von 81,8 Mio. hatten 2003 6,5 Mio. Frauen eine Osteoporose. Davon erlitten 4,3% mindestens eine Fraktur. Die lebenslange Prävalenz beträgt bei Frauen von 25–74 Jahren 31%, im Alter von 65 bis 75 Jahren 40% [6]. Nur 21,7% wurden mit einem antiosteoporotischen Medikament behandelt. Die direkt durch eine Osteoporose verursachten Kosten erreichten eine Höhe von 5,4 Mrd. € [7].

Schweiz. In der Schweiz beträgt die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens eine osteoporotische Fraktur zu erleiden („Lebenszeitrisiko“), im Alter von 50 Jahren bei Frauen 51,3% und bei Männern 20,2% [8, 9]. Die Osteoporose steht an siebter Stelle der chronischen Erkrankungen. Die Inzidenz

für Wirbelfrakturen erreicht bei postmenopausalen Frauen einen Wert von 486/100.000/Jahr [1, 2]. Altersabhängig steigt die Inzidenz bei postmenopausalen Frauen von 121/100.000/Jahr mit 50 Jahren auf 1537/100.000/Jahr mit 80–85 Jahren. Die Inzidenz für Hüftfrakturen liegt bei Frauen >50 Jahre bei 621/100.000/Jahr. Mit dem Lebensalter steigt sie exponentiell an [8, 9].

Die Zahl der Hospitalisierungen infolge von Knochenbrüchen nahm in der Schweiz von 2000 bis 2007 bei Frauen um 4,2% zu. Obwohl die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus pro Fall in dieser Zeit von 16,1 auf 11,4 Tage abnahm, stiegen die Gesamtkosten wegen Knochenbrüchen von 223 Mio. Franken im Jahr 2000 auf 285 Mio. Franken im Jahr 2007. Nicht berücksichtigt sind dabei alle Kosten, die wegen späterer Pflegebedürftigkeit nach der Krankenhausentlassung ansteigen [8]. Die Schweiz gehört zu den Ländern mit dem höchsten Frakturrisiko.

Die Bedeutung der Osteoporose wird immer noch weit unterschätzt. Sie wird zu selten diagnostiziert und behandelt: Nach einer Erhebung des Schweizerischen Bundesamts für Statistik von 2007 geben insgesamt nur 17,5% aller postmenopausalen Frauen und 19,1% aller Frauen >65 Jahre an, sich aktuell wegen Osteoporose be-

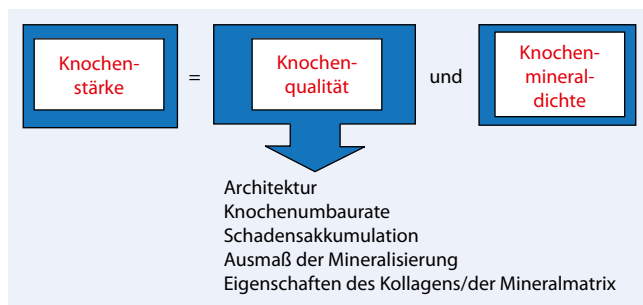


Abb. 1 Das Osteoporoseparadigma: Was macht die Knochenstärke aus? (Adaptiert nach [10])

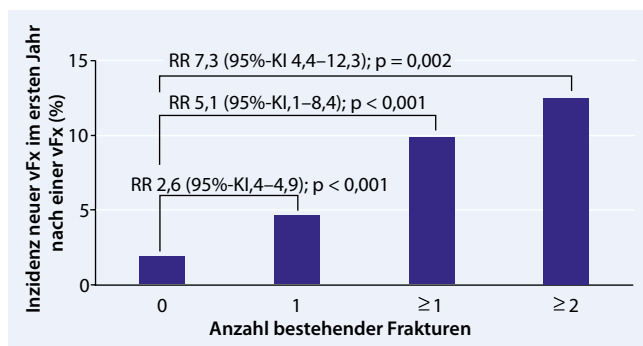


Abb. 2 Zunahme des Risikos einer neuen Fraktur proportional zur Anzahl der vorbestehenden Frakturen. 2725 postmenopausale Frauen randomisiert in Placebogruppe. KI Konfidenzintervall; RR relatives Risiko; vFx Wirbelfraktur. (Adaptiert nach [11])

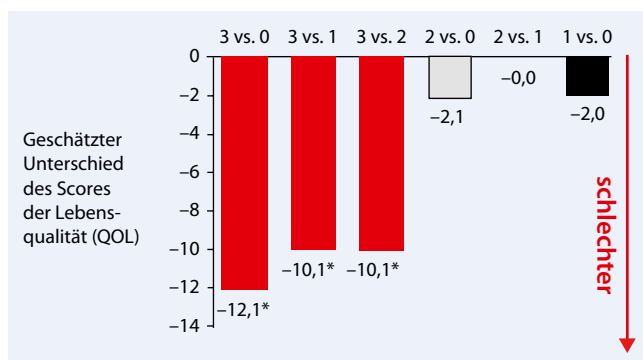


Abb. 3 Auswirkungen schwerer vertebraler Frakturen auf die Lebensqualität. Vergleich zwischen Gruppen mit semi-quantitativen Graden von Wirbelfrakturen. *p<0,001. (Adaptiert nach [12])

handeln zu lassen oder früher deswegen in Behandlung gewesen zu sein.

➤ **Jede Osteoporose geht mit einem erhöhten Frakturrisiko einher.**

Osteoporotische Frakturen (Wirbelfrakturen und nichtvertebrale Frakturen, inklusive Schenkelhalsfrakturen) führen bei Frauen und Männern zu einer erhöhten Morbidität sowie zu einer Einschränkung der Lebensqualität und Funktionalität im Alltag (erhöhte Hilfsbedürftigkeit, Pflegebedürftigkeit). Auch die Mortalität ist erhöht, für Frakturen des proximalen Femurs liegt sie bei 20–25%.

Die Einschränkung der Lebensqualität (Abb. 1) und die hohe Mortalität sind im ersten Jahr nach der Fraktur am stärksten ausgeprägt. Jede bereits erlittene Fraktur erhöht das Risiko für weitere Frakturen (Abb. 2). Jede Fraktur ver-

schlechtert somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität und führt v. a. bei älteren Frauen meist zu chronischem Leiden (Abb. 3). Frakturen verursachen hohe Hospitalisierungskosten.

Erfassung postmenopausaler Frauen mit erhöhtem Risiko

Anamnese und klinische Untersuchung

Weist eine Frau angesichts klinischer Risikofaktoren ein erhöhtes Frakturrisiko auf, wird eine weiterführende Diagnostik empfohlen [13, 14]. Zur Anamnese gehören:

- Fragen zum Allgemein- und Ernährungszustand;
- Beschwerdebild;
- Fraktur- und Sturzanamnese;

- Krankheiten oder Medikamente mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel oder auf Stürze;
- Risikofaktoren (inklusive Vitamin-D- und Kalziummangel) und
- Erfassung des 10-Jahres-Frakturrisikos mit dem WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®). Eine Evaluation des Frakturrisikos mittels FRAX® kann mit und ohne duale Röntgenabsorptiometrie (DXA) durchgeführt werden.

Die gezielte klinische Untersuchung umfasst:

- Körpergröße und -gewicht [Body-Mass-Index (BMI)?, Körpergrößenabnahme?];
- Deformitäten der Wirbelsäule, Hinweise auf Frakturen;
- Hinweise für sekundäre Osteoporose oder Malignome und
- Erfassung des Sturzrisikos (s. unten).

Weiterführende Diagnostik

Die folgenden Ausführungen basieren auf der Leitlinie des Dachverbands Osteologie (DVO; [13]), den Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO; [14]) und der „European Guidance“ [15].

Risikofaktoren, die eine weitere Abklärung des Frakturrisikos erfordern, sind in Infobox 1 zusammengefasst. Die Diagnose der Osteoporose stützt sich auf das Vorhandensein von Fragilitätsfrakturen und bei Frauen ohne vorbestehende Frakturen auf die Osteodensitometrie mithilfe der DXA an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur. Die weiterführende Diagnostik beginnt somit bei Verdacht auf Wirbelfrakturen mit der konventionellen Röntgenuntersuchung, ohne einen solchen Verdacht mit der DXA.

Konventionelle Röntgenuntersuchung (Frakturerkennung):

- Brustwirbelsäule (BWS) und Lendenwirbelsäule (LWS) a.-p. und seitlich (je nach klinischem Befund/Frakturabklärung), bei Folgeuntersuchung im Allgemeinen nur seitliche Aufnahme,
- eventuell Skelettszintigraphie (bei Verdacht auf Malignom, Ausnahme:

M. Birkhäuser

Prävention der postmenopausalen Osteoporose.**Teil 1: Erkennung von Risikopatientinnen und nichthormonelle präventive Maßnahmen****Zusammenfassung**

Hintergrund. Die Osteoporose ist eine Volkskrankheit und gehört zu den kostenintensivsten Erkrankungen der älteren Frau. Vor allem im höheren Alter und bei allen postmenopausalen Frauen mit Risikofaktoren sowie niedrigen Vitamin-D-Spiegeln sind die adäquate Kalziumaufnahme, erhöhte Vitamin-D-Supplementation und ausreichende Proteinzufuhr essenzielle Bestandteile der Primärprävention.

Vitamin-D-Supplementation. Vitamin D wirkt sich günstig auf den Knochenstoffwechsel aus und senkt die Sturzneigung durch eine Verbesserung der Muskelkraft. Manche Quellen empfehlen eine Vitamin-D-Supplementation von 800–1000 IE/Tag. An anderer Stelle wird zu 1500–2000 IE/Tag für Erwach-

sene >19 Jahren geraten. Bei älteren Menschen mit hohem Frakturrisiko werden bis zu 2000 IE/Tag empfohlen.

Kalziumzufuhr. Die präventive Wirkung von Vitamin D setzt eine ausreichende, aber nicht exzessive Zufuhr von Kalzium voraus. Heute wird eine Kalziumgesamteinnahme von 1000–1200 mg/Tag empfohlen; sie sollte möglichst alimentär erfolgen. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer vernünftigen Kalzium- und Vitamin-D-Gabe ist erwiesen. In Studien, welche die hier definierten Grenzen der Kalziumzufuhr beachteten, nahm das kardiovaskuläre Risiko nicht zu. Eine unkontrollierte zusätzliche Gabe von Kalziumsupplementen ist jedoch nicht indiziert.

Allgemeine Maßnahmen. Zur allgemeinen Prävention gehören regelmäßige körperliche Aktivität, inklusive Krafttraining, und Gleichgewichtsübungen zur Sturzprophylaxe. Vermieden werden sollten Risikofaktoren wie Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum und, sofern möglich, Medikamente, die den Knochenstoffwechsel ungünstig beeinflussen. Allgemeine präventive Maßnahmen sind ungeachtet einer Diagnostik zu empfehlen. Jeder therapeutischen Entscheidung muss hingegen eine geeignete Abklärung von Osteoporose und prävalenten Frakturen vorausgehen.

Schlüsselwörter

Vitamin D · Kalzium · Körperliche Aktivität · Risikofaktoren · Frakturrisiko

Prevention of postmenopausal osteoporosis.**Part 1: Identification of patients at risk and nonhormone preventive measures****Abstract**

Background. Osteoporosis is one of the most frequent and cost-intensive diseases. In women aged >50 years and in postmenopausal women of all ages suffering from malnutrition or having an insufficient exposition to sunlight leading to low serum vitamin D levels, an adequate calcium intake, a sufficiently high vitamin D supplementation increasing with age and a sufficient protein intake (minimally 1 g/kg body weight protein per day) are essential for primary prevention of osteoporotic fractures.

Vitamin D supplementation. Vitamin D prevents fractures through two mechanisms. Vitamin D has a positive effect on bone metabolism, and vitamin D increases muscle strength, resulting in a decreased risk of falls. Some sources recommend a vitamin D intake

of 800–1000 IU/day. However, others suggest 1500–2000 IU/day vitamin D for adults aged >19 years. In the elderly having a high fracture risk, up to 2000 IU vitamin D/day is recommended.

Calcium supplements. The preventive effect of vitamin D implies a sufficient, but not excessive daily calcium intake. To prevent osteoporotic fractures, a preferentially alimentary calcium supplementation of 1000–1200 mg/day calcium is recommended. The efficiency and safety of an adequate calcium and vitamin D supplementation has been proven. In particular, in studies observing the calcium intake limits defined above, no increased cardiovascular risk was observed. Uncontrolled additional calcium intake is not indicated.

General measures. General prevention includes regular physical exercise (including strength training) combined with equilibrium training to prevent falls. Risk factors such as cigarette smoking, excessive alcohol intake and—if possible—the intake of drugs having a negative impact on bone metabolism (e.g., glucocorticoids, antiepileptics, suppressive thyroid hormone therapy) should be avoided. General preventive measures can be recommended without specific diagnostic investigations. Each therapeutic decision has to be preceded by an appropriate investigation for osteoporosis and prevalent fractures

Keywords

Vitamin D · Calcium · Physical exercise · Risk factors · Fracture risk

bei Verdacht auf multiples Myelom zuerst MRT).

Eine Osteodensitometrie mittels DXA [Messung des Knochenmineralgehalts = „bone mineral density“ (BMD)] wird empfohlen bei:

- Wirbelkörperfrakturen,
- peripheren Frakturen sowie
- sekundären Ursachen und Risikofaktoren.

Die Densitometrie ist gemäß der WHO bis heute die Standardmethode zur Diagnose der Osteopenie und Osteoporose. Die in der Schweiz geltende Liste der DXA-Indikationen mit Pflichtleistungscharakter ist auf <http://www.svgo.ch> einzusehen.

Die Resultate der DXA-Messung werden als T-Score ausgedrückt (■ **Info-box 2**). Der Z-Score wird zur Diagnostik nur bei prämenopausalen Frauen verwendet. Die OFELY-Studie zeigt, dass ein Zu-

sammenhang zwischen BMD und Frakturrisiko besteht [16]: Mit abnehmender BMD nimmt das Frakturrisiko zu (■ **Tab. 1**).

Zu beachten ist, dass die Osteodensitometrie keine kosteneffektive Screeningmethode für die gesamte Bevölkerung ist, sondern selektiv nach dem Alter und anderen relevanten Risikofaktoren eingesetzt werden sollte.

Infobox 1 Maßgebende Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen

Die maßgebenden Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen sind:

- Alter,
- Abnahme der Körpergröße um >3 cm,
- bereits erlittene Fraktur,
- proximale Femurfraktur bei einem Elternteil,
- plötzliche Rückenschmerzen,
- zunehmender Buckel,
- Nikotinkonsum/Alkoholkonsum und
- magerer Körperbau (Body-Mass-Index ≤20).

Zusätzliche Risikofaktoren:

- Glukokortikoidtherapie,
- rheumatoide Arthritis,
- andere sekundäre Ursache für Osteoporose und
- signifikant verminderter Knochenmineralgehalt in der dualen Röntgenabsorptiometrie.

Das 10-Jahres-Frakturrisiko kann mithilfe des WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) ermittelt werden. Dies ist auch möglich, wenn keine Knochenmineralgehaltswerte (T-Score) vorliegen.

Infobox 2 Densitometrische Klassifikation der Osteoporose nach WHO

Gilt nur für die duale Röntgenabsorptiometrie an der Wirbelsäule oder am proximalen Femur [42]:

- **normal:** Knochendichtewerte (BMD) innerhalb einer SD vom Mittelwert junger Erwachsener (T-Score: >-1),
- **Osteopenie (niedrige Knochenmasse):** BMD innerhalb einer SD unter dem Mittelwert junger Erwachsener, aber <2,5 SD unterhalb des Werts (T-Score: -1 bis -2,5),
- **Osteoporose:** BMD ≥2,5 SD unterhalb des Mittelwerts für junge Erwachsene (T-Score: >-2,5).

BMD, „Bone mineral density“; SD Standardabweichung.

Vertebrales Frakturassessment mittels dualer Röntgenabsorptiometrie

Prävalente Wirbelfrakturen können durch das vertebrale Frakturassessment (VFA) unter Einsatz eines DXA-Geräts evaluiert werden. Auch in der Verlaufskontrolle kann die Entwicklung neuer Frakturen

Infobox 3 Indikation für eine medikamentöse Intervention

Nach bereits erlittener Fraktur:

- Wirbelfraktur oder Fraktur am proximalen Femur: spezifische medikamentöse Therapie,
- periphere Fraktur nach Bagatelltrauma: Evaluation des Frakturrisikos mit FRAX® und Intervention basierend auf absolutem Frakturrisiko.

Ohne Frakturen:

Eine medikamentöse Therapie wird empfohlen, wenn das auf der Grundlage der derzeit verfügbaren epidemiologischen Daten geschätzte absolute 10-Jahres-Risiko für eine osteoporotische Fraktur dem absoluten Risiko einer Person gleichen Alters mit prävalenter Fraktur entspricht oder der T-Score -2,5 (LWS oder Femur) beträgt.

oder Verschlechterung vorbestehender Frakturen während der DXA-Untersuchung durch das VFA erfasst werden. Die Strahlenbelastung ist sehr gering (3 µSv).

Weitere diagnostische Maßnahmen

Spezielle klinische Tests zur Erfassung des Sturzrisikos wie die „Short Physical Performance Battery“ oder Einzeltests, wie der Timed-up-and-go- oder Chair-rising-Test bzw. das „Tandemmanöver“, zusätzlich zu konventionellen Röntgen- und zu Laboruntersuchungen sind nicht das Thema dieses Beitrags. Informationen hierzu finden sich auf der Website der SVGO (<http://www.svgo.ch>) oder DVO (<http://www.dv-osteologie.org>).

Eine geeignete Abklärung prävalenter Frakturen und weiterer Ursachen einer sekundären Osteoporose sollte jeder therapeutischen Entscheidung vorausgehen.

Evaluation des Frakturrisikos

Die epidemiologischen Daten erlauben eine multifaktorielle Risikobeurteilung nach dem Alter (■ Tab. 2) und nach maßgebenden individuellen Risikofaktoren (■ Infobox 1). Das Alter, die BMD, bereits erlittene Frakturen nach inadäquatem Trauma und erhöhter Knochenabbau sind die wichtigsten der voneinander unabhängigen Risikofaktoren (■ Infobox 1).

Die Evaluation des individuellen 10-Jahres-Frakturrisikos kann mithilfe

von FRAX® erfasst werden (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/> oder <http://www.svg.ch>; [17, 18, 19]). Dieses Verfahren beruht auf dem Alter und verschiedenen voneinander unabhängigen Risikofaktoren für Frakturen. Seit 2009 verfügen zahlreiche Länder über spezifische FRAX®-Risikoberechnungen, die mit den eigenen epidemiologischen Daten validiert wurden [18, 20].

Gemäß epidemiologischen Studien basiert FRAX® auf der Knochendichte des Schenkelhalses. Das individuelle 10-Jahres-Frakturrisiko nach FRAX® kann auf der alleinigen Basis der Risikofaktoren oder in Kombination mit dem Resultat einer DXA-Messung am Schenkelhals berechnet werden. Allerdings ist FRAX® erst ab einem Alter ≥45 Jahren und nur bei Frauen ohne Osteoporosetherapie anwendbar. Bei FRAX® bleiben eine erhöhte Knochenabbaurate, Stürze und eingeschränkte Mobilität unberücksichtigt. Bei relevanter Diskrepanz der BMD-Werte an der LWS und am Schenkelhals, d. h. wenn der T-Score an der LWS ≥1,5 niedriger ist als am Schenkelhals, wird mit FRAX® v. a. bei jüngeren Frauen das vertebrale Frakturrisiko unterschätzt. Entsprechend darf sich bei isolierter Osteoporose der Wirbelsäule die Therapieentscheidung nicht allein auf FRAX® stützen. Hier muss im Einzelfall anhand des klinischen Gesamtbilds entschieden werden.

Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis und der Glukokortikoidtherapie, bei welchen das Frakturrisiko unabhängig von der BMD erhöht ist, wird das Frakturrisiko bei allen anderen sekundären Ursachen einer Osteoporose vorwiegend durch die BMD determiniert [13, 14, 15].

Die Evaluation des Frakturrisikos ist Teil der Strategie zur Frakturprävention.

Insbesondere das Risiko für Wirbelbrüche wird immer noch weit unterschätzt. Die Vermeidung bekannter knochentoxischer Noxen und v. a. bei älteren Menschen Krafttraining sind Teil der Frakturprävention.

Aus heutiger Sicht entspricht die durch den T-Score gegebene diagnostische Schwelle einer Osteoporose nicht automatisch der therapeutischen Schwelle.

Tab. 1 Zusammenhang zwischen Knochenmineralgehalt (BMD) und Frakturrisiko. (Modifiziert nach der OFELY-Studie [16])

BMD	n (gesamt)	10-Jahres-Frakturinzidenz	Anzahl der Frauen mit Frakturen, n (%)
Normal	204	7%	15 (11%)
Osteopenie	322	21%	67 (50%)
Osteoporose	142	37%	52 (39%)
Alle Frauen	668	20%	134 (100%)

Tab. 2 Altersabhängiges Frakturrisiko. Das altersabhängige 10-Jahres-Frakturrisiko beginnt ab einem Alter von 50 Jahren rapid anzusteigen. (Modifiziert nach [14])

Alter	Absolutes Frakturrisiko (FRAX®)
50 Jahre	≥10%
60 Jahre	≥15%
70 Jahre	≥30%
80 Jahre	≥40%

Denn das Frakturrisiko ist nicht allein von der BMD abhängig, sondern auch von der Knochenarchitektur und zusätzlichen klinischen Risikofaktoren. Bei der Entscheidung, ob eine intensivere medikamentöse Therapie angezeigt ist, muss neben der BMD jeder dieser Faktoren berücksichtigt werden. Eine medikamentöse Therapie ohne vorbestehende Frakturen wird nur empfohlen, wenn das geschätzte absolute 10-Jahresrisiko für eine osteoporotische Fraktur dem absoluten Risiko einer Person gleichen Alters mit prävalenter Fraktur entspricht (altersabhängige therapeutische Schwelle) oder wenn der T-Score $-2,5$ beträgt [LWS a.-p. oder Femur (Hals oder Femur total)]; **Infobox 3**. In der Empfehlung der SVGO wird die klassische durch den T-Score definierte therapeutische Schwelle mit dem neuen Modell kombiniert (**Abb. 4**).

Nichtmedikamentöse Prävention osteoporosebedingter Frakturen

Das Ziel jeder Osteoporoseprävention und damit eine Kernaufgabe der gynäkologischen Endokrinologie ist das Verhindern von Frakturen. Zu unterscheiden sind die *primäre* und die *sekundäre* Prävention.

Die Primärprävention der Osteoporose umfasst alle Maßnahmen, die verhindern, dass die Krankheit Osteoporose auftritt. Ihr Ziel ist es:

- den bestmöglichen Wert der maximalen Knochenmasse („peak bone mass“) im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter zu erreichen,
- den physiologischen Abbau nach der Menopause und im höheren Alter zu verlangsamen und
- einen pathologischen Knochenverlust mit Osteoporose und späteren osteoporotischen Frakturen zu vermeiden.

Präventive Maßnahmen sind auch ohne Diagnostik zu empfehlen. Eine Abklärung hingegen wird bei allen Personen mit erhöhtem Frakturrisiko wegen spezieller klinischer Risikofaktoren empfohlen (**Infobox 1**).

Die Sekundärprävention hat das Ziel, bei Osteoporose das Eintreten von Frakturen zu verhindern. Sie setzt meist eine vertiefte Abklärung voraus, da hier z. T. spezifische Therapien eingesetzt werden müssen [13, 14, 15], die über das Gebiet der Osteoporose im engeren Sinne hinausgehen.

Korrektur von Ernährungsdefiziten

Vitamin-D₃-Supplementation

Ein Anteil von 50–70% der erwachsenen Europäer ist mit Vitamin D unterversorgt [23]. Ältere Patienten mit akuter Schenkelhalsfraktur weisen zu >50% einen schweren Vitamin-D-Mangel auf [25-Hydroxy-Vitamin D (25-OHD) <30 nmol/l]. Den heute für eine optimale Fraktur- und Sturzprävention empfohlenen Zielwert im Serum von 75 nmol/l (30 ng/ml) erreichen <5% [24].

Vitamin D senkt zusätzlich zu seiner Wirkung am Skelett die Inzidenz aller Karzinome um 17% und die Krebsmortalität um 29% [28, 29]. Durch eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung könnte das Auftreten der arteriellen Hypertonie um mehr als das 3-Fache [30], das Risiko von Herzinfarkten sowie die kardiovaskuläre Mortalität um mehr als das 2-Fache [31, 32] und die Gesamtmortalität um das 5-Fache gesenkt werden [32]. Allerdings fehlen zur Bestätigung dieser Annahmen noch große randomisierte, prospektive Studien (RCT). Dies gilt auch für die konkrete Rolle von Vitamin D in der Infektabwehr sowie in der Pathogenese von Immunerkrankungen (Diabetes, rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose).

» Bei älteren Menschen ist eine Supplementation mit Vitamin D meist unumgänglich

Eine orale Vitamin D-Zufuhr <20 µg/Tag (800 IE/Tag) kann bei regelmäßiger effektiver Sonnenexposition ausreichen. Nicht belegt ist aber der Glaube, dass sich ein schwerer Vitamin-D-Mangel durch eine mindestens 30-minütige tägliche Sonnenlichtexposition von Gesicht und Armen vermeiden lässt. Dies ist insbesondere in Nordeuropa fraglich, da die Schutzwirkung von der von Süden nach Norden abnehmenden Effizienz der Sonneneinstrahlung abhängt und zudem die mittleren Spiegel von 25-OHD mit den Jahreszeiten schwanken. Das fehlende Sonnenlicht wird durch die normale Ernährung nicht ausgeglichen: Um auf 800 IE Vitamin D pro Tag zu kommen, wären täglich 2 Portionen fetter Fisch erforderlich. Bei der Mehrzahl der älteren Menschen ist daher eine Supplementation mit Vitamin D unumgänglich [25, 26, 27]. Der Bedarf an Vitamin D nimmt mit dem Alter zu. Zu den dafür verantwortlichen Faktoren gehören der meist niedrigere Ausgangswert, der höhere BMI und die effektive Sonnenexposition.

Der geschätzte mittlere Vitamin-D-Bedarf für einen 25-OHD-Spiegel im Serum von 75 nmol/l (30 ng/ml) beträgt bei älteren Erwachsenen 20–25 µg Vitamin D pro Tag (800–1000 IE/Tag; [36]). Bei adipösen oder bereits osteoporotischen Personen und bei solchen mit Malabsorption muss die Dosis u. U. bis auf 50 µg/Tag (2000 IE/Tag) angehoben werden, damit der Zielwert von 75 nmol/l (30 ng/ml) erreicht wird. Das gleiche gilt für ältere Patienten, die wegen Gebrechlichkeit oder einer Heimsituation ans Haus gebunden sind, und für Patienten, denen kulturelle

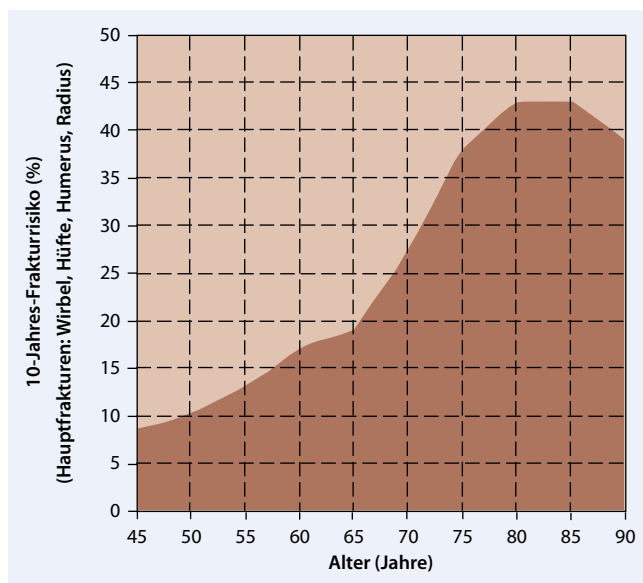


Abb. 4 ◀ Indikation einer medikamentösen Intervention. Ermittlung der therapeutischen Schwelle gemäß dem Vorschlag der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO; [14]). Liste der Indikationen s. Text

Faktoren keine effektive Sonnenexposition erlauben, z. B. Migrantinnen aus dem Nahen und Mittleren Osten.

Die Supplementation mit 17,5–25 µg Vitamin D pro Tag (700–1000 IE/Tag) verbessert neben dem Knochenstoffwechsel auch die Muskelkraft in den unteren Extremitäten und vermindert dadurch nach soliden Studien (RCT) das bei Vitamin-D-Mangel erhöhte Sturzrisiko [21, 22] bei älteren Personen um 20%, unabhängig von deren Kalziumaufnahme [32, 33]. Eine Vitamin-D-Supplementation mit <17,5 µg/Tag (<700 IE/Tag) hat keine nachweisbare Wirkung auf Stürze, da dafür mittlere 25-OHD-Werte im Serum von mindestens 60 nmol/l (24 ng/ml) benötigt werden. Diese Dosisgrenze stimmt gut mit den bekannten Fakten zur Senkung des Frakturrisikos überein [33, 34, 35]: Eine Vitamin-D-Gabe im Bereich von >10–20 µg/Tag (>400–800 IE/Tag) senkt das Risiko von nichtvertebralen und Schenkelhalsfrakturen um etwa 20%. Dosierungen bis zu 10 µg/Tag (400 IE/Tag) bewirken keine eindeutige Senkung des Frakturrisikos [35]. Auch Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass zur Senkung des Frakturrisikos die 25-OHD-Spiegel im Serum auf Werte >60 nmol/l (24 ng/ml) angehoben werden sollten.

» Die empfohlenen Vitamin-D-Dosen liegen heute alters- und risikoabhängig bei 800–2000 IE/Tag

Die International Osteoporosis Foundation (IOF) empfiehlt als Zielwert einen 25-OHD-Spiegel im Serum von mindestens 75 nmol/l (30 ng/ml; [36]). Auch die US-amerikanische National Osteoporosis Foundation (NOF) [48] und das Institute of Medicine (IOM) erhöhten in den letzten 2 Jahren für die meisten Altersstufen die empfohlenen Vitamin-D-Dosen [37]. Diese reichen heute alters- und risikoabhängig von 800–2000 IE Vitamin D₃ pro Tag (■ Infobox 4; [13, 36, 38, 51]). Die Endocrine Society [49] und andere raten bereits für alle Personen >19 Jahren zu 1500–2000 IE Vitamin D pro Tag, um die 25-OHD-Werte oberhalb von 75 nmol/l (30 ng/ml) zu halten. Die Wirksamkeit von >20 µg/Tag (800 IE/Tag) auf die Frakturinzidenz und >25 µg/Tag (1000 IE/Tag) auf die Fallneigung und damit auch die Effektivität höherer Serumspiegel von 25-OHD wurden noch nicht in RCT belegt [35, 36]. Laut IOM liegt für Erwachsene und Kinder ab 9 Jahren die sichere obere Einnahmegrenze bei 4000 IE Vitamin D pro Tag [38], sodass alle in den verschiedenen Leitlinien empfohlenen Dosierungen im sicheren Bereich liegen.

Die Intervalltherapie mit Vitamin D beruht auf dessen langer Halbwertszeit von 3–6 Wochen. Eine tägliche, wöchentliche oder monatliche Gabe äquivalenter Dosen resultiert in einem vergleichbaren Anstieg des 25-OHD-Spiegels. Als Faustregel gilt, das 800 IU täglich einer Dosis von 5600 IU wöchentlich und 24.000 IU monatlich entsprechen [39]. Eine Gabe

von 100.000 IE Vitamin D alle 4 Monate senkte die Frakturrate [20], während die jährliche orale Verabreichung von 500.000 IU keine Frakturrate senkte, sondern sogar das Risiko für Stürze und Knochenbrüche erhöht [40]. Die Gründe für diese Diskrepanz sind noch unklar. Bei über 60-jährigen Patienten könnte die jährliche Gabe einer hohen Dosis wegen einer zunächst noch ungenügenden Verbesserung des Gleichgewichtsinns bei rascher Zunahme der muskulären Funktion und damit der Mobilität zu vermehrten Stürzen führen [41].

Die IOF empfiehlt bei höherem Bedarf eine Bestimmung der 25-OHD-Spiegel im Serum [36]. Die erforderliche Dosis zur Erreichung des Zielwerts von 75 nmol/l kann aus dem 25-OHD-Spiegel im Serum abgeleitet werden. Jede zusätzliche Vitamin-D-Gabe von 2,5 µg (100 IE) erhöht den 25-OHD-Wert im Serum um etwa 2,5 nmol/l (Bereich: 1,75–2,75 nmol/l) bzw. 1,0 ng/ml (Bereich: 0,7–1,1 ng/ml; [37]). Wegen der starken Variabilität der individuell gemessenen 25-OHD-Spiegel bei gleicher Vitamin-D-Gabe sollte bei erhöhtem Risiko durch eine 25-OHD-Bestimmung im Serum 3 Monate nach Therapiebeginn kontrolliert werden, ob der angestrebte Zielwert von 75 nmol/l (30 ng/ml) erreicht worden ist [36].

Kalziumsupplementation

Damit die Vitamin-D-Supplementation ihren Zweck der Frakturprävention erfüllen kann, ist eine ausreichende tägliche Kalziumaufnahme zu garantieren [25, 26, 27, 42, 43, 44]. Eine Zufuhr von insgesamt 1000–1200 mg/Tag genügt in der Regel [13, 14, 15] und sollte nicht überschritten werden. Für eine totale Kalziumzufuhr von >1500 mg/Tag ist keinerlei zusätzlicher Nutzen nachgewiesen. Meist kann dieses Ziel mit der Ernährung und kalziumreichem Trinkwasser erreicht werden. Eine zusätzliche Supplementation sollte nur dann verordnet werden, wenn Kalzium nicht in ausreichender Menge mit der Nahrung aufgenommen wird. Es gibt Hinweise, dass eine exzessive Kalziumaufnahme v. a. bei Niereninsuffizienz mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht [45, 49, 50, 51, 52]. Aus diesem Grund sollte eine un-

Infobox 4 Empfehlungen zur Vitamin-D-Supplementation

Die heutige Evidenz belegt, dass Vitamin D den Knochenstoffwechsel verbessert und die Sturzneigung durch eine Verbesserung der Muskelkraft senkt. Sowohl die IOF als auch das IOM (USA) und die NOF (USA; [48]) empfehlen eine Vitamin-D-Gabe von 800–1000 IE/Tag. Bei älteren Menschen mit hohem Frakturrisiko werden bis zu 2000 IE Vitamin D pro Tag empfohlen.

kontrollierte Kalziumeinnahme vermieden werden.

» Eine unkontrollierte Kalziumeinnahme ist zu vermeiden

Nach einer neueren Metaanalyse von 24 Studien mit 70.528 randomisierten Teilnehmern (Frauenanteil: 86,8%) senkt eine ausgewogene Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung bei älteren Menschen signifikant die Gesamtmortalität (Hazard Ratio: 0,91; 95%-Konfidenzintervall: 0,84–0,98). Dies lässt sich für eine alleinige Vitamin-D-Supplementation nicht nachweisen [53]. Die „number needed to treat“ (NNT) mit Vitamin D plus Kalzium zur Vermeidung eines Todesfalls betrug bei einer Prävention über 3 Jahre 151 [53].

Proteinzufuhr

Eine genügende Eiweißzufuhr ist zur Aufrechterhaltung der muskuloskeletalen Funktion notwendig. Ernährungsbedingter Proteinmangel und Untergewicht (Body-Mass-Index <20 kg/m²) sind ein Risikofaktor für osteoporotische Frakturen [13, 14, 15, 46]. Gewichtsabnahme und Eiweißmangel führen zu einer Zunahme des Risikos für proximale Femurfrakturen, eine Gewichtszunahme bewirkt eine Risikoreduktion. Eine Proteinzufuhr von mindestens 1 g/kgKG/Tag senkt nach einer osteoporotischen Fraktur auch die Rate an Komplikationen (Wundliegen, schwere Anämie sowie Lungen- oder Niereninfekte) und damit die Hospitalisationsdauer [47].

Körperliche Aktivität

Zur Sturzprophylaxe ist eine regelmäßige körperliche Aktivität mit Krafttraining zu empfehlen. Deren Zielsetzung ist die Förderung der Muskelkraft und Bewegungskoordination [13, 14, 15, 17]. Ab einem Alter von 70 Jahren sollte jährlich eine Sturzanamnese durchgeführt und bei hohem Sturzrisiko eine Ursachen- und Risikoabklärung vorgenommen werden. Stürze im Haushalt müssen eliminiert werden. Eine Immobilisierung ist wann immer möglich zu vermeiden. Die Datenlage zur Senkung der Rate an proximalen Femurfrakturen durch Hüftprotektoren ist leider inkonsistent.

Sonderfall der frühen oder vorzeitigen Menopause

Frauen mit einer spontanen oder iatrogenen Menopause vor Erreichen eines Alters von 45 Jahren (frühe Menopause) und insbesondere vor Erreichen eines Alters von 40 Jahren (vorzeitige Menopause) tragen ein erhöhtes Risiko für Osteoporose, für kardiovaskuläre Erkrankungen und bei entsprechender Veranlagung auch für affektive Störungen und Morbus Alzheimer. Hier ist eine Hormonersatztherapie (HRT) zumindest bis zum normalen mittleren Menopausenalter von 51 Jahren absolut indiziert.

Fazit für die Praxis

- Osteoporotische Frakturen gehen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität sowie mit Einschränkungen der Lebensqualität und Funktionalität im Alltag einher.
- Osteoporotische Frakturen gehören zu den häufigsten und teuersten Erkrankungen der postmenopausalen Frau.
- Die Frakturprävention ist in der Postmenopause essenziell. Sie umfasst folgende Maßnahmen:
 - Evaluation des Frakturrisikos;
 - ausreichende Kalziumzufuhr (1000–1200 mg/Tag) und Vitamin-D-Versorgung (>800 IE/Tag, bei älteren Menschen und Risikopatientinnen bis 2000 IE/Tag);

- ausgeglichene Ernährung mit genügender Eiweißzufuhr (>1 g/kgKG);
 - regelmäßige körperliche Aktivität und Krafttraining;
 - Sturzprophylaxe;
 - Vermeidung von Risikofaktoren;
 - wenn möglich die Vermeidung von Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen;
 - bei gegebener Indikation eine HRT – hierzu zählt auch Tibolon – oder Gabe von selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) gemäß den geltenden Leitlinien; bei vorzeitiger und bei früher Menopause ist die HRT obligat;
 - Einsatz nichthormoneller Alternativen bei Frauen in der späteren Postmenopause und bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine HRT (s. Teil 2 des Beitrags).
- Liegen anamnestiche und klinische Risikofaktoren vor, muss eine weiterführende Abklärung eingeleitet werden.
- Eine geeignete Abklärung auf prävalente Frakturen, auf eine verminderte Knochendichte und allenfalls auf mögliche Ursachen einer sekundären Osteoporose sollte jeder therapeutischen Entscheidung vorausgehen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Birkhäuser
Gartenstr. 67, 4052 Basel
Schweiz
martin.birkhaeuser@balcab.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. (o A) (1993) Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 94:646–650
2. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C et al (1994) The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 9:1137–1141
3. Johnell O, Kanis JA (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int 17:1726–1733
4. Melton LJ 3rd, Gabriel SE, Crowson CS et al (2003) Cost-equivalence of different osteoporotic fractures. Osteoporos Int 14:383–388
5. Kanis JA, Johnell O (2005) Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. Osteoporos Int 16:229–238

6. Meisinger C, Wildner M, Stieber J et al (2002) Epidemiology of limb fractures. *Orthopäde* 31:92–99
7. Häussler B, Gothe H, Göl D et al (2007) Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany—the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 18:77–84
8. Schwenkglens M, Lippuner K, Häuselmann HJ, Szucs TD (2005) A model of osteoporosis impact in Switzerland 2000–2020. *Osteoporos Int* 16:659–671
9. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R (2009) Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 20:1131–1140
10. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285:785–795
11. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al (2001) Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 285:320–323
12. Grans GG, Silverman SL, Genant HK et al (2004) Arthritis Rheum 50:4028–4034
13. Dachverband Osteologie (2009) DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. <http://www.dv-osteologie.org>
14. Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose (2010) Empfehlungen 2010 der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVOGO/ASCO) zu Prävention, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. <http://www.svggo.ch>
15. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al (2008) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 19:399–428
16. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P et al (2005) Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 20:1813–1819
17. Kanis JA, Hans D, Cooper C et al (2011) Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 22:2395–2411
18. Rizzoli R, Ammann P, Birkhäuser M et al (2009) Ostéoporose: du diagnostic ostéodensitométrique à l'évaluation du risque absolu de fracture. *Schweiz Med Forum* 9:633–635
19. Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N et al (2010) Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res* 25:1002–1009
20. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R (2010) FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int* 21:381–389
21. Bischoff-Ferrari HA et al (2004) Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 116:634–639
22. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L et al (2008) Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 149:242–250
23. Lips P (2007) Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. 13th Workshop on Vitamin D (Victoria, British Columbia, Canada, April 2006). *J Steroid Biochem Mol Biol* 203:620–625
24. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB et al (2008) Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone* 42:597–602
25. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al (1992) Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 327:1637–1642
26. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E et al (2002) Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 13:257–264
27. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE (1997) Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337:670–676
28. Grant WB, Garland CF, Gorham ED (2007) An estimate of cancer mortality rate reductions in Europe and the US with 1000 IU oral Vitamin D per day. *Recent Results Cancer Res* 174:225–234
29. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB et al (2006) Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 98:451–459
30. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD et al (2007) Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 49:1063–1069
31. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB (2008) 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 168:1174–1180
32. Pilz S, Dobnig H, Nijpels G et al (2009) Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:666–672
33. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al (2009) Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 339:b3692
34. The DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group (2010) Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 340:b5463
35. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB (2005) Fracture prevention by vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 293:2257–2264
36. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al (2010) IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 21:1151–1154
37. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al (2003) Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 77:204–210
38. IOM (2011) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. The National Academies Press, Washington/DC
39. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH et al (2008) Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 19:663–671
40. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al (2010) Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 303:1815–1822
41. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al (2004) Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 80:752–758
42. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al (2006) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 354:669–683
43. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML et al (2008) The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone* 42:246–249
44. Boonen S, Lips P, Bouillon R et al (2007) Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1415–1423
45. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA et al (2010) Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 341:c3691
46. De Laet C, Kanis JA, Oden A et al (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:1330–1338
47. Rizzoli R, Bonjour JP (2004) Dietary protein and bone health. *J Bone Miner Res* 19:527–531
48. National Osteoporosis Foundation (2010) Osteoporosis: clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington/DC
49. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1911–1930
50. Li K, Kaaks R, Linseisen J et al (2012) Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 98:920–925
51. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al (2011) The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 96:53–58
52. Verbrugge FH, Gielen E, Milisen K, Boonen S (2012) Who should receive calcium and vitamin D supplementation? *Age Ageing* 41:576–580
53. Rejnmark L, Avenell A, Masud T et al (2012) Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2670–2681